

## Multiple insert device for immunoassay

**Patent number:** DE3242393  
**Publication date:** 1983-05-26  
**Inventor:** ALBON LIONEL FREDERICK SHAPLAN [GB]; WINTERSON ANTHONY JOHN [GB]  
**Applicant:** UNILEVER NV [NL]  
**Classification:**  
- **international:** G01N31/16; G01N33/54; C12M1/18  
- **european:** G01N33/543K  
**Application number:** DE19823242393 19821116  
**Priority number(s):** GB19810034578 19811117

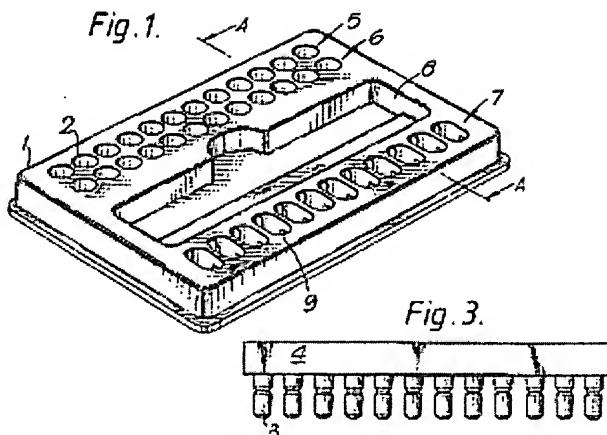
**Also published as:**

-  JP58127143 (A)
-  GB2114738 (A)
-  FR2516654 (A1)

Abstract not available for DE3242393

Abstract of corresponding document: **GB2114738**

Apparatus for use in clinical test procedures comprises in combination a holder bearing a number of inserts 3 (Fig. 3) and a tray (Fig. 1) having a main recess 8 for the holder and its inserts and a plurality of wells arranged in a pattern complementary to the pattern of a plurality of the inserts, so that several of the inserts can be introduced at once into the corresponding wells. The holder and the tray may have complementary locating means to allow insertion of the inserts in a desired orientation into the wells, and to prevent incorrect insertion in inverse orientation. Preferably the inserts bear a specific sensitisation, e.g. an immunological sensitisation, reagents for the assay reaction are dosed and stabilised in the wells, and a sealing cover retains the reagents in stable form in storage before use.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**



DEUTSCHES  
PATENTAMT

## (12) Offenlegungsschrift

(11) DE 3242393 A1

(51) Int. Cl. 3:

G 01 N 31/16

G 01 N 33/54

C 12 M 1/18 M

(21) Aktenzeichen: P 32 42 393.4  
 (22) Anmeldetag: 16. 11. 82  
 (43) Offenlegungstag: 26. 5. 83

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)

17.11.81 GB 8134578.

(72) Erfinder:

Albon, Lionel Frederick Shapland, Oakley, Bedford, GB;  
Winterson, Anthony John, Wootton, Bedford, GB

(71) Anmelder:

Unilever N.V., 3000 Rotterdam, NL

(74) Vertreter:

Kohler, M., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Gernhardt, C.,  
Dipl.-Ing., 8000 München; Glaeser, J., Dipl.-Ing./Pat.-Anw.,  
2000 Hamburg

Ihre Frage

DE-	3242393	
Familienmitglieder		
CC PÜBDAT KD DOC.NO.	CC PR.DAT AKP YY	PR. NO.
DE 830526 A1 - 3242393	DE 821116 AA 82	3242393
DE 840126 U1 - 8232179	GB 811117 PA 81	8134578
FR 830520 A1 - 2516654		
FR 860914 81 - 2516654		
GB 830824 A1 - 2114738		
GB 841128 A0 - 8426736		
GB 850515 A1 - 2147698		
GB 851016 82 - 2114738		
GB 860508 82 - 2147698		
IT 821117 U0 8253938		
JP 830728 A2 83127143		
11. MITGL.		5. LAENDER

(54) Vorrichtung zur Durchführung von klinisch-chemischen Untersuchungen und Prüfungen

Vorrichtung, die auf ein klinisch-chemisches Untersuchungsverfahren, z.B. "Immunoassays", anwendbar ist, die in Kombination einen Halter, der eine Anzahl von Einsätzen für Reaktionsvertiefungen trägt, und ein Tablett mit einer Hauptausnehmung für den Halter und den von diesem getragenen Einsätzen und einer Mehrzahl von Reaktionsvertiefungen, die in einem Muster angeordnet sind, welches zu dem Motor der Mehrzahl der Einsätze komplementär ist, so daß mehrere der Einsätze gleichzeitig in die entsprechenden Reaktionsvertiefungen eingeführt werden können, umfaßt. Gemäß einem Beispiel weisen der Halter und das Tablett komplementäre Anordnungs- oder Führungseinrichtungen auf, um das Einsetzen der Einsätze in einer gewünschten Orientierung in die Vertiefungen zu ermöglichen und ein falsches Einsetzen in einer umgekehrten Orientierung zu verhindern. Vorzugsweise tragen die Einsätze eine spezifische Sensibilisierung, z.B. eine immunologische Sensibilisierung, wobei Reagenzien für die Assayreaktion in den Vertiefungen dosiert und stabilisiert sind und wobei eine abdichtende Abdeckung die Reagenzien während der Lagerung in stabiler Form vor Verwendung beibehält.

(32 42 393)

DE 3242393 A1

DE 3242393 A1

PATENT

16.11.82

3242393

WIEGAND NIEMANN  
KOHLER GERNHARDT GLAESER

PATENTANWÄLTE  
European Patent Attorneys

MÜNCHEN  
DR. E. WIEGAND  
(1932-1980)  
DR. M. KOHLER  
DIPL.-ING. C. GERNHARDT

HAMBURG  
DIPL.-ING. J. GLAESER

DIPL.-ING. W. NIEMANN  
OF COUNSEL

TELEFON: 089-555476/7  
TELEGRAMME: KARPATENT  
TELEX: 529068 KARP D

D-8000 MÜNCHEN 2  
HERZOG-WILHELM-STR. 16

W. 44 274/82 13/RS

16. November 1982

Unilever N.V.  
Rotterdam (Niederlande)

Vorrichtung zur Durchführung von klinisch-chemischen  
Untersuchungen und Prüfungen

Patentansprüche

1. Vorrichtung, die zur Durchführung von klinisch-chemischen Untersuchungen und Prüfungen, z.B. "Immunoassays", geeignet ist, welche ein Tablett von Mikrotitervertiefungen umfaßt, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Kombination einen Halter (4), der eine Mehrzahl von Einsätzen (3) für Vertiefungen (5, 6 und 7) für die Mikrotiterreaktion trägt, und ein Tablett (1) mit sowohl einer Hauptausnehmung (8) für den Halter (4) und die von diesen getragenen Einsätze (3) als auch eine Mehrzahl von Reaktionsvertiefungen (5, 6, 7), die in einem Muster angeordnet

sind, welches zu dem Muster von der Mehrzahl der Einsätze (3) komplementär ist, so daß mehrere der Einsätze gleichzeitig in die entsprechenden Reaktionsvertiefungen eingeführt werden können, umfaßt.

5

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen eine Reihe von Einsätzen (3) tragenden Halter (4) und ein Tablett (1) mit mehreren Reihen von Vertiefungen (5, 6, 7) in einer solchen Anordnung, daß die Einsätze (3) aufeinanderfolgend in jede der Reihen von Vertiefungen (5, 6, 7) einge führt werden können, umfaßt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf dem Halter (4) getragene Einsätze (3) und in dem Tablett (1) angeordnete Vertiefungen (5, 6, 7) aufweist, die sich in Gestalt gegenseitig so ergänzen, daß die Reaktionsflüssigkeit, die in einer Vertiefung enthalten ist, in welche ein Einsatz (3) eingeführt worden ist, zu einer hüllen- oder filmartigen Verteilung zwischen der Wandung der Vertiefung (5, 6, 7) und dem Einsatz (3) gedrängt wird.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß auf den Oberflächen der Einsätze (3) eine immunologische Sensibilisierung getragen wird und daß in den Reaktionsvertiefungen (5, 6, 7) freigewählte Komplementärreagenzien in stabilisierter und für Immunoassay dosierter Form getragen werden.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in lagerungsfähiger Form mit einer abdichtenden Abdeckung vorliegt, welche sowohl die Vertiefungen 5, 6, 7 als auch die Einsätze (3) und den Halter (4) in der Hauptausnehmung (8) einschließt.

16.11.82

3242393

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß komplementäre Anordnungs- oder Führungeinrichtungen (10, 11, 12, 13) sowohl am Halter (4) als auch am Tablett (1) vorgesehen sind, um das Einführen der Einsätze in die Vertiefungen (5, 6, 7) in einer gewünschten Einpassungsorientierung zu gestatten und ein falsches Einführen in der umgekehrten Orientierungsrichtung zu verhindern.
- 5
7. Vorrichtung, die zur Durchführung von klinisch-chemischen Untersuchungen und Prüfungen, z.B. "Immunoassays", geeignet ist, die ein Tablett mit Mikrotitervertiefungen umfaßt, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Kombination einen eine Mehrzahl von Einsätzen (3) für die Reaktionsvertiefungen (5, 6, 7) tragenden Halter (4) und ein Tablett (1) mit einer Mehrzahl von Reaktionsvertiefungen (5, 6, 7), die in einem Muster angeordnet sind, welches zu dem Muster der Mehrzahl von Einsätzen (3) komplementär ist, so daß mehrere der Einsätze (3) gleichzeitig in die entsprechenden Reaktionsvertiefungen (5, 6, 7) eingeführt werden können, wobei der Halter (4) und das Tablett (1) komplementäre Anordnungs- oder Führungeinrichtungen (10, 11, 12, 13) tragen, um das Einführen der Einsätze in einer gewünschten Orientierung zwischen den Einsätzen und den Vertiefungen zu gestatten und ein Einführen in der umgekehrten Richtung zu verhindern.
- 10
- 15
- 20
- 25
8. Vorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß ungleiche Fassungen oder Aufnahmelager in Nähe von jedem Ende einer Reihe von Vertiefungen (5, 6, 7) in dem Tablett (1) angeordnet sind und komplementäre Zapfen oder Stopfen (12, 13) an dem Halter (4) befestigt sind.
- 30
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen den in Verbindung mit den Fig. 1 bis 4 beschriebenen Vorrichtungen entspricht oder den

entsprechend den Figuren 5, 7 und 8 oder den Figuren 6, 7 und 8 abgeänderten Vorrichtungen den Figuren 1 bis 4 entsprechen.

10. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1  
5 bis 9 zur Ausführung von Immunoassays einschließlich von en-  
zymgebundenen oder fluoreszenzgebundenen Immunoassays.

16.11.82

3242393

- 5 -

- Die Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung zur Durchführung von Untersuchungen im Mikromaßstab, welche für klinisch-chemische Untersuchungsverfahren geeignet ist.
- 5 Es ist allgemein bekannt, Mikrotitertabletts in klinischen, diagnostischen Verfahren für eine Vielzahl von Anwendungsbereichen, beispielsweise für die Mikrobenkultur von septischen Proben von Patienten, wie bei der Mikrobenidentifizierung und Empfindlichkeitsprüfung, und für mit Körperflüssigkeitsproben 10 durchgeführten Assay-Verfahren (Untersuchungsverfahren), z.B. Immunoassay, zu verwenden.
- Eine Form eines derartigen Mikrotitertabletts besteht aus einem Kunststofftablett (z.B. einem nach dem Spritzgußverfahren hergestellten Tablett), welches acht Reihen von zwölf geformten Mikrovertiefungen jeweils mit einem Flüssigkeitsfassungsvermögen von einem Bruchteil eines Milliliters enthält.
- 15 Es wurden verschiedene Versuche ausgeführt, um die bequeme Handhabung bei Gebrauch einer solchen Vorrichtung für die Ausführung von Untersuchungen im Mikromaßstab zu verbessern. Beispiele hiervon sind u.a. in H. Park, J. Immunol. Methods, 20 (1978) Seiten 349 bis 355 (Durchgangsgefäß); GB-PS 2 012 955 (eingefangene Perlen innerhalb von Gefäßen); und P. Felgner 25 (Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. A. 240, Seiten 112 bis 117 (1978) (Anordnungen oder Zusammenbau von Reaktionsrohren und festgeklemmten oder arretierten Einsätzen) beschrieben.
- 30 Es ist auch in der GB-PS 1 414 479 beschrieben, daß Radioimmunoassay-Reaktionen unter Verwendung von (a) eines Probenaufnahmegerätes und (b) eines Reagens tragenden Gliedes, das mit einem Griff in die Aufnahmegeräte im Verlauf des Radioimmuno-

assay-Verfahrens eingeführt wird, durchgeführt werden können.

Gemäß der Erfindung wird eine bequeme Vorrichtung geschaffen, die auf zahlreiche Formen von klinischen Untersuchungsverfahren und insbesondere für Immunoassay, z.B. enzymgebundene Immunoassay und fluoreszenzgebundene Immunoassay, anwendbar ist. Die Vorrichtung zeigt eine Kombination von einem Halter, der eine Anzahl von Einsätzen für Reaktionsvertiefungen trägt, und von einem Tablett, das eine Hauptausnehmung für den Halter 5 und die darauf getragenen Einsätze bei Nichtgebrauch oder bei gebrauchsfertiger Lagerung und eine Mehrzahl von Reaktionsvertiefungen, welche in einem komplementären Muster zu dem Muster der Mehrzahl von den Einsätzen so angeordnet sind, daß mehrere der Einsätze gleichzeitig in die entsprechenden Reaktionsvertiefungen eingesetzt werden können. Zweckmäßig kann das Tablett 10 mehr als eine Reihe von Reaktionsvertiefungen umfassen, so daß eine Mehrzahl von den Einsätzen zuerst in eine Reihe von Vertiefungen auf dem Tablett und dann in eine oder mehrere nachfolgende Reihen eingeführt werden kann, in Übereinstimmung 15 mit dem Verlauf einer besonderen Reaktion und der vom Benutzer verlangten Bequemlichkeit.

Außerdem wird gemäß der Erfindung eine Vorrichtung geschaffen, die auf die gleichen Untersuchungsverfahren anwendbar ist und 20 die eine Kombination aus einem Halter, der eine Mehrzahl von Einsätzen für Reaktionsvertiefungen trägt, und aus einem Tablett mit einer Mehrzahl von Reaktionsvertiefungen, die in einem Muster angeordnet sind, welches zu dem Muster der Mehrzahl von Einsätzen komplementär ist, so daß mehrere der Einsätze gleichzeitige 25 in die entsprechenden Reaktionsvertiefungen eingeführt werden können, zeigt, wobei der Halter und das Tablett komplementäre Anordnungs- oder Feststellungseinrichtungen tragen, die das Einführen oder Einsetzen der Einsätze in einer gewünschten Orientierung des gegenseitigen Eingreifens zwischen den Einsätzen und 30

16.11.02  
- 7 -

3242393

den Vertiefungen gestattet und ein unrichtiges Einsetzen in der umgekehrten Orientierung verhindern. Die komplementäre Anordnungs- oder Feststellungseinrichtung kann z.B. die Form eines Stopfens oder einer Hülse oder eines Lagers, z.B. eine 5 Schlitzgestalt an einem oder beiden Enden einer Reihe von Vertiefungen, annehmen, wobei eine komplementäre Hülse oder ein komplementäres Lager oder ein komplementärer Stopfen in komplementärer Anordnung an dem Block von Einsätzen befestigt sind. Dies dient dazu, um ein unrichtiges Aufeinanderpassen von den 10 Teilen der Vorrichtung durch den Benutzer während der Ausführung der Untersuchungen und Assays, für welche die Vorrichtung bestimmt ist, zu verhindern.

Es ist häufig zweckmäßig, die Einsätze mit einer solchen Gestalt vorzusehen, die im wesentlichen zu der Gestalt der Reaktionsvertiefungen komplementär ist, so daß die Reaktionsflüssigkeit, welche in einer Vertiefung von z.B. rundem Querschnitt in der Ebene und mit einem flachen oder abgerundeten Boden enthalten ist, zu einer film- oder hüllenartigen Verteilung gezwungen 15 wird, wenn der komplementäre Einsatz ebenfalls in die Vertiefung eingeführt wird.

---

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung werden anhand der schematischen Zeichnung nachstehend erläutert, und weitere 25 Einzelheiten hiervon sind nachstehend beschrieben.

In der Zeichnung zeigt

Fig. 1 in perspektivischer Ansicht ein Tablett, welches einen Teil von einer Ausführungsform der Vorrichtung gemäß 30 der Erfindung bildet.

Fig. 2 zeigt eine Schnittansicht entlang der Linie A-A in Fig. 1.

35 Fig. 3 zeigt eine Vorderansicht eines komplementären Halters,

der Einsätze für die Reaktionsvertiefungen trägt und der zusammen mit den Tabletts gemäß den Fig. 1 und 2 eine Ausführungsform einer Vorrichtung gemäß der Erfindung bildet.

5 Fig. 4 zeigt eine Schnittansicht eines Halters der in Fig. 3 gezeigten Art, worin eine Art einer Befestigung zwischen dem Halter und den Einsätzen veranschaulicht wird.

10 Fig. 5 zeigt eine Draufsicht eines anderen Tabletts, welches einen Teil einer zweiten Ausführungsform der Vorrichtung gemäß der Erfindung bildet.

15 Fig. 6 zeigt in Draufsicht ein drittes Tablett, welches einen Teil einer dritten Ausführungsform der Vorrichtung gemäß der Erfindung bildet.

20 Fig. 7 und 8 zeigen jeweils in Draufsicht bzw. Vorderansicht und in fragmentarischer, diagrammatischer Form einen Halter, der die Einsätze für die Reaktionsvertiefungen trägt, welcher so ausgebildet ist, daß er entweder in Kombination mit dem Tablett von Fig. 5 oder mit dem Tablett von Fig. 6 jeweils eine Ausführungsform der Vorrichtung gemäß der Erfindung bildet.

25 Ein geeignetes Beispiel von der Vorrichtung wird durch die Fig. 1 bis 4 der Zeichnung dargestellt.

30 Mit Bezug auf die Fig. 1 und 2 enthält ein Kunststofftablett 1 eine Mehrzahl von Kunststoffvertiefungen (z.B. wie bei 2 gezeigt) mit einem Innendurchmesser von etwa 7 mm und mit einem Abstand von etwa 9 mm von Mittelpunkt zu Mittelpunkt. Die Vertiefungen können etwa 9 mm tief mit im wesentlichen flachen oder im wesentlichen halbkugelförmigen Böden sein. Im wesentlichen komplementär ausgebildete Einsätze 3, wie in den Fig. 3

16.1.1.82

3242393

- 9 -

- und 4 gezeigt, von etwa 5 mm Außendurchmesser (internal diameter) und etwa 8 mm Tiefe sind in einer Reihe auf einem geeigneten Halter 4 fest angebracht. Ihre Größe und Abstände erlauben, daß sämtliche der Einsätze einer Reihe zusammen 5 in eine der Reihen von Vertiefungen in dem Tablett 1 eingeführt werden können. Die unmittelbare Nähe der Wände der Vertiefungen und des Einsatzes bedeutet, daß die Flüssigkeit in der Vertiefung zwischen diesen einer film- oder hüllenartigen Verteilung gezwungen wird, wobei dessen 10 Dünneheit dazu neigt, das Fortschreiten der Reaktionen, welche zwischen der Einsatzoberflächensensibilisierung und der Flüssigkeit stattfindet, zu beschleunigen.

- Die Anzahl von Einsätzen, die auf einem Halter 4 angeordnet 15 sind, kann nach Wunsch gewählt werden und kann zweckmäßig mit der Anzahl von Vertiefungen in einer Reihe in dem Tablett 1 übereinstimmen. Fig. 3 zeigt einen Halter mit zwölf daran befestigten Einsatzten.
- 20 Erwünschtenfalls können die Einsatzte auf dem Halter 4 abnehmbar oder lösbar befestigt sein. Die Befestigung kann in irgend einer erwünschten Weise angeordnet sein, z.B. durch eine Bolzen-und-Lager-Preßsitzanordnung oder eine Gewindefestigung oder durch eine Klebstoffbindung. Alternativ können die Einsatzte und der Halter integral ausgebildet sein, z.B. durch Formung aus irgendeinem geeigneten Material, z.B. Polyamid oder Polystyrol. Fig. 4 zeigt in schematischer Darstellung 25 eine geeignete Schraubensitzbefestigung zwischen dem Einsatz 3 und dem Halter 4.
- 30 Die Enden der Einsatzte, welche beim Einführen in die Vertiefungen am tiefsten herunter gegen den Boden reichen, sind vorzugsweise mit einem spezifischen Bindemittel, z.B. für die Bildung eines Immunosorbens sensibilisiert. Verfahren zur Aus-

führung dieser Sensibilisierung sind z.B. in der europäischen Patentanmeldung Nr. 0 014 530 und in den darin zitierten Literaturstellen sowie in den in dieser Beschreibung vorstehend angegebenen Veröffentlichungen beschrieben. Diese Enden der 5 Einsätze können gewünschtenfalls Korrugationen, Rippen, Nuten, Hohlkehlen od.dgl. tragen, um den verfügbaren Reaktionsoberflächenbereich zu vergrößern.

- Wie in der Zeichnung (Fig. 1) gezeigt, hat das Tablett 1 drei 10 Reihen von Vertiefungen 5, 6 und 7. Jede Reihe ist so angeordnet, um den Halter 4 und die Einsätze aufzunehmen. Bei Ge-  
brauch können der Halter 4 und die Einsätze z.B. in die Reihe 5 eingetaucht und mit dem Flüssigkeitsinhalt derselben in Berüh-  
rung gehalten werden, dann entfernt und gewünschtenfalls z.B. 15 mit fließendem Wasser gewaschen werden, bevor der Halter 4 mit den Einsätzen in die Reihe 6 für eine weitere Reaktion ein-  
getaucht wird, worauf gewünschtenfalls eine weitere Wäsche vor  
dem Einführen in die Reihe 7 für eine weitere Reaktion folgt.
- 20 Wie in der Zeichnung gezeigt, sind die Vertiefungen der Reihe 7 seitlich zu einer elliptischen oder eiförmigen Gestalt so ver-  
längert, daß ein größeres Flüssigkeitsvolumen während der Reak-  
tion mit der sensibilisierten Oberfläche des Einsatzes gehalten  
werden kann. Erwünschtenfalls kann eine Schaukelbewegung den 25 Einsatz und den Vertiefungsinhalten während der Reaktion in  
dieser Gestalt von Vertiefung erteilt werden. Ein fakultatives  
Merkmal, wie ebenfalls in Fig. 1 gezeigt, ist die Anwesenheit  
von einer oder einem Paar von Rippen oder Graten, die sich  
von den Endwänden der länglichen Vertiefungen der Reihe 7 nach  
30 außen erstrecken. Ein solcher Grat ist in Fig. 1 mit dem Be-  
zugszeichen 9 bezeichnet. Diese Rippen oder Grate können die  
Stabilität des Blocks von Einsatz 3, die auf dem Halter 4  
angebracht sind, beim Einsetzen in die länglichen Vertiefun-  
gen der Reihe 7 verbessern.

16.11.82  
- 11 -

3242393

Die gezeigte Anordnung kann natürlich irgendeiner erwünschten Abänderung und Rekombination von ihren verschiedenen beschriebenen Merkmalen unterworfen werden, sie ist jedoch insbesondere auf Immunoassay anwendbar, in welchem Fall die Vertiefungen

- 5 der Reihe 5 und/oder 6 eine oder mehrere Probenflüssigkeiten und/oder Reagenzflüssigkeiten mit einem Gehalt an markierten oder bezeichneten Bindereagenzien entweder zusammen oder getrennt in Übereinstimmung mit den Erfordernissen des Assay-Formats enthalten können, und die Vertiefungen der Reihe 7 enthalten weder ein Substrat für ein an die Einsätze zu bindendes Enzym, 10 falls die Assay ein enzym-gebundenes Assay ist oder ein Auflösungsmedium für eine gebundene radioaktive oder Fluoreszenz-Indikation, falls die Assay eine Radioassay oder eine Fluoreszenzassay ist, enthalten kann.

15

- Das Tablett 1 enthält auch eine große Vertiefung oder Ausnehmung 8 für den Halter 4 mit den befestigten Einsätzen. Über die gesamte Anordnung kann eine Folie oder ein anderes abdichtendes Abdeckungsblatt vorgesehen werden, um eine gute Lagerungsbeständigkeit für die sensibilisierten Einsätze und irgendwelchen ergänzenden Untersuchungsreagenzien, die in den Vertiefungen der Reihe 5, 6 und 7 abgemessen sind, zu fördern.

- Es ist somit ersichtlich, daß die vorliegende Erfindung eine 25 vorbereitete Ausrüstung für enzymgebundene oder fluoreszenz-gebundene Immunoassay umfaßt, worin die Vorrichtung gemäß der Erfindung, wie hier beschrieben, die Reagenzien für Immunoassay in den Vertiefungen des Tablette dosiert enthält und eine geeignete immunologische Sensibilisierung auf die Oberfläche der auf dem Halter getragenen Einsätze aufgebracht ist. 30 So kann z.B. die Reihe 5 und/oder Reihe 6 der Vertiefungen darin eine dosierte Menge einer stabilisierten und kalibrierten geringen Menge einer Substanz, welche untersucht werden soll,

oder eines spezifischen Bindepartners hierfür, jeweils mit einer Markierungssubstanz gekoppelt oder verbunden, enthalten. Die Vertiefung 8 kann einen Block von Einsätzen, die auf einem Halter befestigt sind, für die Einführung in die 5 Vertiefungen enthalten, wobei die Einsätze durch Unbeweglichmachen von geringen Mengen entweder der zu untersuchenden Substanz oder eines spezifischen Bindepartners hierfür darauf sensibilisiert sind. Reihe 7 der Vertiefungen kann ein Substrat für ein Enzym bei Verwendung als Markierungssubstanz enthalten. 10 Die Wahl von Reagenzien mit Bezug auf einen breiten Bereich ist z.B. in den europäischen Patentanmeldungen Nos. 0 014 530, 0 042 755, 0 038 642 und 0 045 103, der GB-Patentanmeldung Nr. 2 074 727 und der BE-PS 889 855 veranschaulicht. Geeignete Konservierungsverfahren sind z.B. in der GB-PS 1 574 707 angegeben. 15

In Verbindung mit einem enzymgebundenen Assay für ein Antigen, z.B. B<sub>2</sub>-Mikroglobulin, wobei diese Untersuchung in einer Weise ausgeführt werden soll, die, was die Reagenzien betrifft, an 20 sich bekannt ist, kann z.B. eine Reihe der Vertiefungen 5 und/oder 6 mitkalibrierten geringen Mengen des Antigens, z.B. dem B<sub>2</sub>-Mikroglobulin, welches in gekoppelter Form an eine Markierungssubstanz, z.B. alkalische Phosphatase, gebunden ist, dosiert sein. Ein Phosphatasesubstrat kann in die Vertiefungen der Reihe 25 7 dosiert werden, und die in der Vertiefung 8 gelagerten Einsätze können auf ihnen unbeweglich gemachte Antikörper zu dem Antigen in standardisierter (kalibrierter) geringer Menge aufweisen. Für eine zufriedenstellende Lagerung wird die gesamte Anordnung vorzugsweise mit einem anhaftenden, abdichtenden Ab- 30 deckungsblatt (in der Zeichnung nicht gezeigt) bedeckt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist in Fig. 5 in Draufsicht gezeigt. Das Tablett mit dem Mikrotitervertiefungen und mit der Aufnahmevertiefung für einen Block von Einsätzen,

16.11.82  
- 13 -

3242393

die auf einem Halter getragen werden, ähnelt im allgemeinen demjenigen der Figuren 1 und 2 mit den folgenden zusätzlichen Merkmalen. Jede Reihe von Vertiefungen ist mit Einrich-

- 5 tungen zur Anordnung eines komplementären Blockes von Einsätzen in einer gewünschten Orientierung des Aufeinanderpassens zwischen den Einsätzen und den Vertiefungen so ausgestattet, daß der Block von Einsätzen nicht paßt, wenn der Benutzer versucht, die Einsätze in unrichtiger (umgekehrter) Orientierung einzuführen. Zwei ungleiche Fassungen oder Lager 10 und 11 sind in
- 10 Nähe zu jeder Reihe von Vertiefungen vorgesehen. In der gezeigten Ausführungsform nehmen sie die Form von Schlitzen an, die jeweils parallel und senkrecht zu der Länge der Reihe von Vertiefungen orientiert sind.

- 15 Eine Ausführungsform der Erfindung, in welcher dieses Merkmal mit einem Tablett mit einer einzigen Reihe von Vertiefungen verbunden ist, ist in Draufsicht in Fig. 6 gezeigt.

- Die Fig. 7 und 8 zeigen in Draufsicht und fragmentarischer Vorderansicht den entsprechenden Block von Einsätzen 3, die auf einem Halter 4 getragen werden. In Fig. 8 ist nur ein Einsatz vollständig dargestellt: Die gestrichelten Achsen bezeichnen die Orte der verbleibenden elf Einsätze wie in Fig. 3. Um den Schlitten 10 und 11 der in den Fig. 5 und 6 dargestellten 20 Tablets zu entsprechen, besitzt der Einsatzblock gemäß den Fig. 7 und 8 an jedem Ende einen komplementären Zapfen 12 und 13. Die Zapfen 12 und 13 sind an dem Halter 4 befestigt entweder durch integrale Ausbildung damit oder mit Hilfe eines dauerhaften Klebstoffes, oder sie können andererseits ein sicherer, jedoch 25 entfernbarer Preß- oder Schiebesitz sein. Jeder Zapfen 12 und 13 hat einen unteren Teil 14 und 15, der mit dem entsprechenden Schlitz in dem Tablett von Vertiefungen in Übereinstimmung ist, jedoch nicht in die Schlitze an den gegenüberliegenden

Enden der Reihen von Vertiefungen eingreift. Auf diese Weise können die Einsätze 3 in die Reihe von Vertiefungen nur in einem Sinn oder in einer Richtung eingesetzt werden. Dieses Merkmal ist besonders zweckmäßig, wenn unterschiedliche Assay-  
5 bedingungen oder Untersuchungsbedingungen in verschiedenen Vertiefungen von irgendeiner Reihe angewendet werden, wobei eine getrennte Identifizierung der Reaktionssequenzen mit Hilfe von Säulen ermöglicht wird. Bei Varianten der Anordnungen, wie in den Fig. 5 bis 8 gezeigt, können im Rahmen der Erfindung  
10 die komplementären Zapfen und Fassungen oder Aufnahmelager andere Formen als die durch die Bezugszeichen 10 bis 15 angezeigten aufweisen. So ist es z.B. besonders vorteilhaft, die Lager in Form von Schlitten anzuordnen, deren Menge senkrecht zur Längsrichtung der Reihe von Vertiefungen orientiert ist, wobei die  
15 Länge von jedem Schlitz länger als die Breite der Vertiefungen ist und die Schlitze an jedem Ende in unterschiedlichem Abstand von der ersten oder letzten Vertiefung der Reihe von Vertiefungen angebracht sind. Die Zapfen sind von komplementärer Gestalt, Größe und Orientierung. Hierdurch wird jegliche Art  
20 von Fehlanordnung während des Gebrauchs verhindert. Zu diesem Zweck ist es zweckmäßig, jede oder sämtliche der Säulen von Vertiefungen, der Reihen von Vertiefungen und der Einsätze oder Halter mit Buchstaben, Ziffern, Farben oder anderen Indikationen zu markieren, um den Benutzer bei der Ausführung seiner Versuche mittels der Vorrichtung gemäß der Erfindung zu  
25 unterstützen.

Leerseite

Fig. 5.

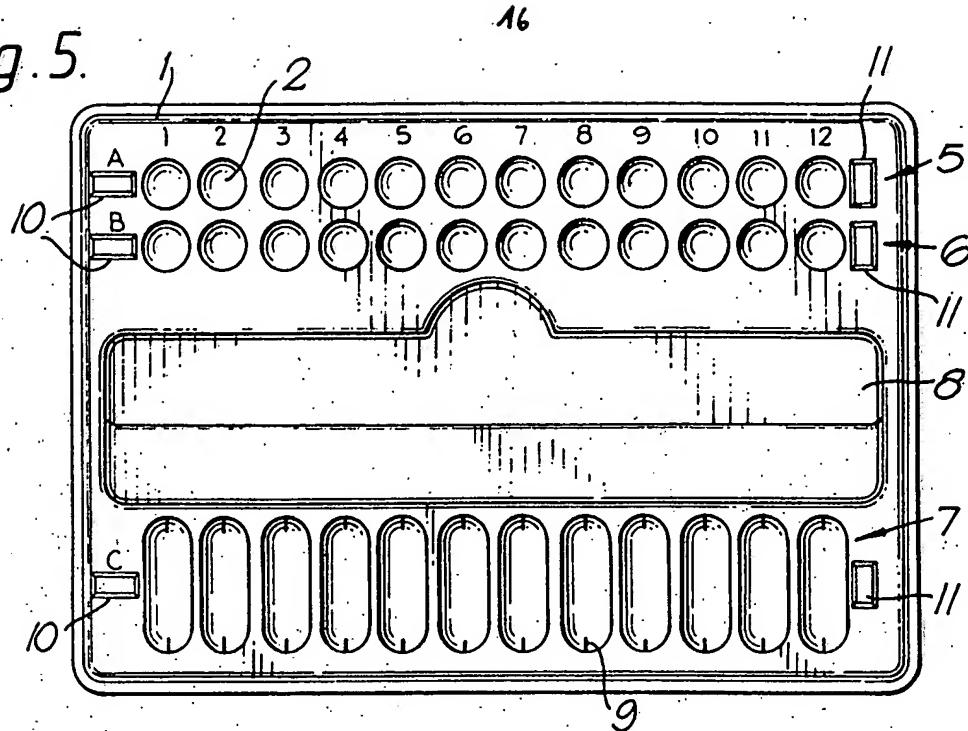


Fig. 6.

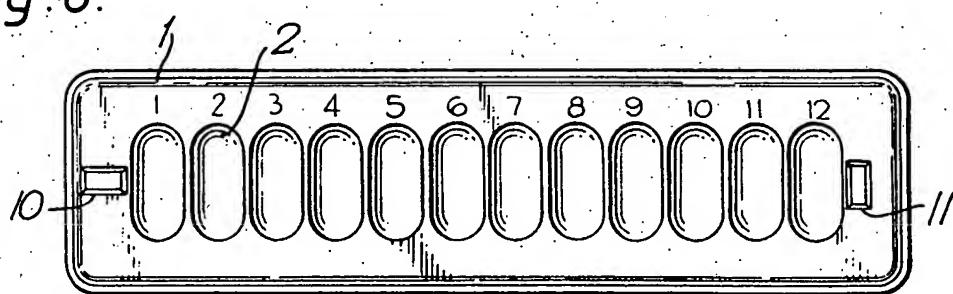


Fig. 7.

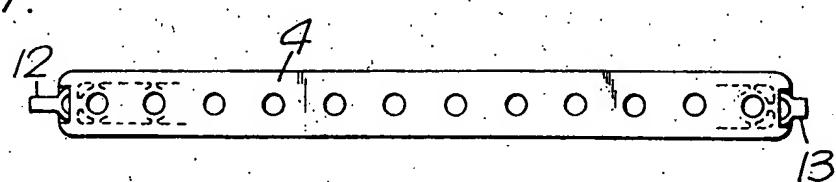
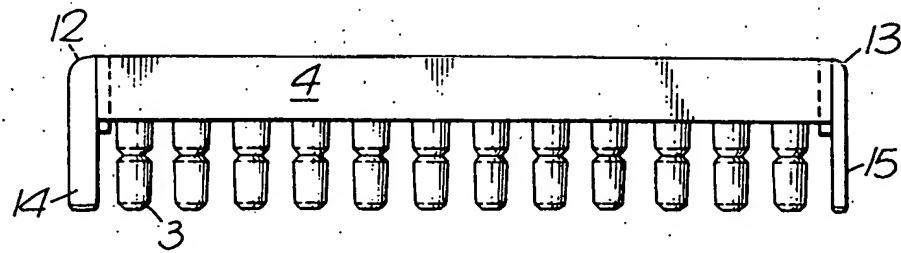


Fig. 8.



Urteilser K 3.  
Z. HK 3711:75

NACHSTREICHT

Nummer:  
Int. Cl. 3:  
Anmeldetag:  
Offenlegungstag:

3242393  
G01N 31/16  
16. November 1982  
26. Mai 1983

- 17 -

Fig. 1.

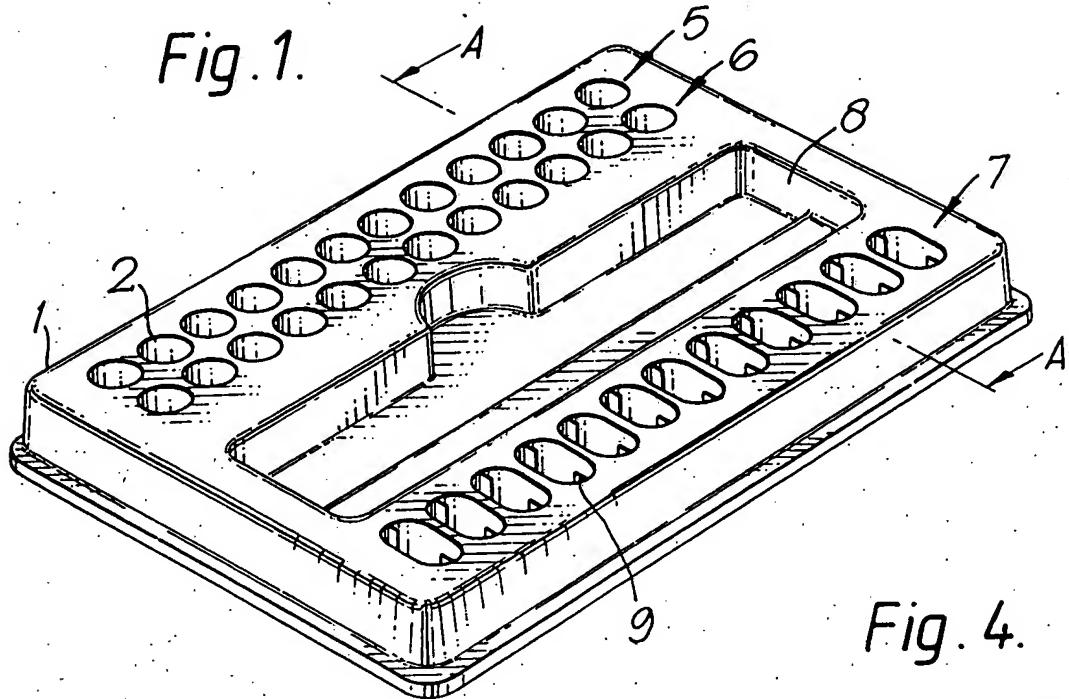


Fig. 4.

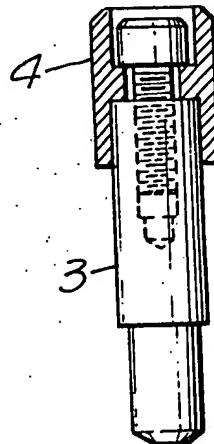


Fig. 2.

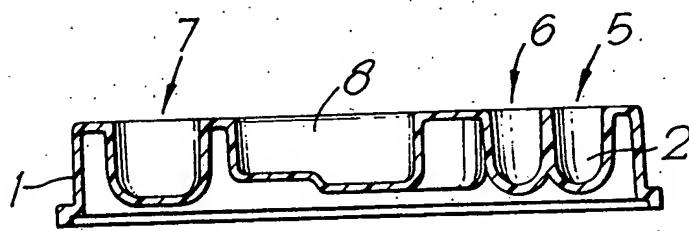
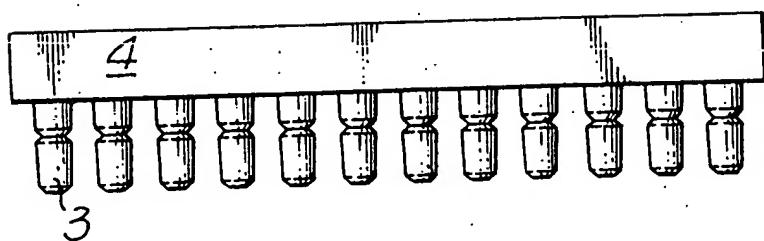


Fig. 3.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**